

【速 報】

メトキシアセチルフェンタニルの分析

佐々木良祐*, 石崎 哲章*, 安藤 利典*, 樋野 千寿*

Analytical profile of Methoxyacetylentanyl

Ryosuke SASAKI*, Noriaki ISHIZAKI*, Toshinori ANDO* and Chitoshi HINO*

*Central Customs Laboratory, Ministry of Finance 6-3-5, Kashiwanoha, Kashiwa, Chiba 277-0882

Recently, in response to an analysis request from a regional Customs, we determined methoxyacetylentanyl using a Fourier Transform Infrared Spectrometer (FT-IR), a Gas Chromatograph-Mass Spectrometer (GC-MS), a Liquid Chromatograph-Mass Spectrometer coupled with Photodiode Array Detector (LC-PDA-MS) and Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Spectrometer. This report is to provide readers with the analytical information above, together with our discussions.

1. 緒 言

2-メトキシ-N-(1-フェネチルピペリジン-4-イル)-N-フェニルアセトアミド(通称:メトキシアセチルフェンタニル, Fig. 1(a))は、新種の危険ドラッグの一つであり、その化学構造は麻薬及び向精神薬取締法で麻薬に規定されているフェンタニル(Fig. 1(b))に類似する。フェンタニルはオピオイド系の薬物であり、ヘロインの約100倍の効果を持ち、致死量も数百mgと少ない。アメリカで流通・乱用され、問題になったカルフェンタニルもフェンタニルに類似した化学構造を有し、こちらはヘロインの約10000倍の効果、致死量はわずか2mgのため、取扱いには細心の注意を要する。平成29年3月31日現在、フェンタニル及びその構造類似物については、合計19種類が麻薬及び向精神薬取締法または医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律にて規制されており、カルフェンタニルを含むフェンタニル構造類似物についての報告も挙がっている¹⁾。アメリカで流通・乱用されていることから、今後フェンタニル構造類似物が国内で乱用される可能性がある。

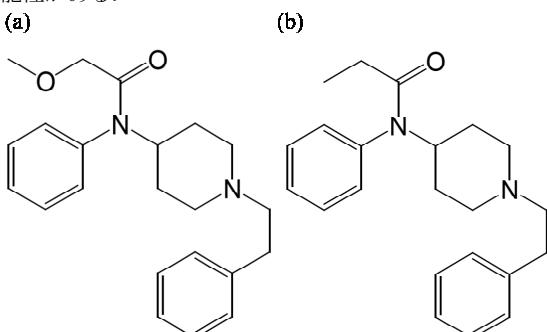


Fig. 1 Chemical structure: (a) Methoxyacetylentanyl and (b) Fentanyl

最近、当分析所でメトキシアセチルフェンタニルを分析したので、フーリエ変換赤外分光光度計(以下、FT-IRと略記)、ガスクロマトグラフ質量分析計(以下、GC-MSと略記)、フォトダイオードアレイ検出器付液体クロマトグラフ質量分析計(以下、LC-PDA-MSと略記)及び核磁気共鳴装置(以下、NMRと略記)による測定結果を示すと共に考察する。

2. 実 験

2.1 試料及び試薬

2.1.1 試料

メトキシアセチルフェンタニル(横浜税關からの分析依頼品、白色粉末)

2.1.2 試薬

臭化カリウム(和光純薬工業、IR吸収測定用)

炭酸水素ナトリウム(和光純薬工業、試薬特級)

硫酸ナトリウム(和光純薬工業、試薬特級)

酢酸アンモニウム(ナカライトスク、試薬特級)

酢酸(和光純薬工業、高速液体クロマトグラフ用)

重水(和光純薬工業、NMR用)

重クロロホルム(和光純薬工業、NMR用)

酢酸エチル(和光純薬工業、残留農薬・PCB試験用)

メタノール(和光純薬工業、高速液体クロマトグラフ用)

アセトニトリル(和光純薬工業、高速液体クロマトグラフ用)

2.2 分析装置及び測定条件

2.2.1 FT-IR

2.2.1.1 分析試料調製

試料を臭化カリウムに混合した後、加圧し、錠剤状に成型した

ものを分析試料とした。

2.2.1.2 分析装置

フーリエ変換型赤外分光度計 NICOLET 6700 FT-IR (Thermo Fisher Scientific 社製)

2.2.1.3 測定条件

測定波数範囲 : 4000~400 cm⁻¹

分解能 : 2 cm⁻¹

積算回数 : 32 回

測定法 : KBr 錠剤法

2.2.2 GC-MS

2.2.2.1 分析試料調製

試料約 1 mg に 100 mM 炭酸水素ナトリウム水溶液 1 mL を加えて溶解させた後、酢酸エチル 1 mL を加えて水—酢酸エチルで液液抽出を行った。酢酸エチル相を分取し、無水硫酸ナトリウムで脱水したものを分析試料とした。

2.2.2.2 分析装置

ガスクロマトグラフ 7890B/トリプル四重極型質量分析計 7000D (いずれも Agilent Technologies 社製)

2.2.2.3 測定条件

分離カラム : HP-5MS UI (30 m × 0.25 mm i.d., 膜厚 0.25 μm) (Agilent Technologies 社製)

カラム温度 : 100 °C (4 min hold) - 昇温 [20 °C /min] - 320 °C (5 min hold)

注入口 : スプリット

スプリット比 : 50:1

注入口温度 : 320 °C

インターフェース温度 : 320 °C

イオン源温度 : 230 °C

四重極温度 : 150 °C

キャリアガス : ヘリウム

キャリアガス平均線速度 : 37.3 cm/sec

イオン化法 : EI 法

スキャンモード : MS1 スキャン

2.2.3 LC-PDA-MS

2.2.3.1 分析試料調製

試料約 1 mg にメタノール 1 mL を加えて溶解したものをフォトダイオードアレイ検出器用の分析試料とした。またこれをメタノールで 1,000 倍に希釈したものを質量分析計用の分析試料とした。

2.2.3.2 分析装置

超高速液体クロマトグラフ ACQUITY UPLC/質量分析計 SYNAPT G2-Si (いずれも Waters 社製)

2.2.3.3 測定条件

2.2.3.3(1) フォトダイオードアレイ検出器

分離カラム : VanGuard C18 (5 mm × 2.1 mm i.d.) +

ACQUITY BEH C18 (150 mm × 2.1 mm i.d.)
(いずれも Waters 社製)

カラム温度 : 40 °C

流速 : 0.3 mL/min

移動相 : (A)10mM ギ酸アンモニウム緩衝液 (pH 3)
(B)アセトニトリル

(A):(B)=90:10 (0 min) - 80:20 (60 min)

- 30:70 (50 min, 10 min hold)

検出器 : フォトダイオードアレイ検出器 (PDA)

検出波長 : 210~450 nm

2.2.3.3(2) 質量分析計 (低コリジョンエネルギー mode)

分離カラム : VanGuard C18 (5 mm × 2.1 mm i.d.) +
ACQUITY BEH C18 (150 mm × 2.1 mm i.d.)
(いずれも Waters 社製)

カラム温度 : 40 °C

流速 : 0.3 mL/min

移動相 : (A)10mM ギ酸アンモニウム緩衝液 (pH 3)
(B)アセトニトリル
(A):(B)=90:10 (0 min) - 80:20 (60 min)
- 30:70 (50 min, 10 min hold)

質量分析計条件

イオン化法 : ESI 法 (ポジティブモード)

キャビラリー電圧 : 1.2 kV

ソース温度 : 120 °C

脱溶媒ガス : N₂ ガス (800 L/hr, 450 °C)

コリジョン電圧 : 0 V

2.2.3.3(3) 質量分析計 (高コリジョンエネルギー mode)

分離カラム : VanGuard C18 (5 mm × 2.1 mm i.d.) +
ACQUITY BEH C18 (150 mm × 2.1 mm i.d.)
(いずれも Waters 社製)

カラム温度 : 40 °C

流速 : 0.3 mL/min

移動相 : (A)10mM ギ酸アンモニウム緩衝液 (pH 3)
(B)アセトニトリル
(A):(B)=90:10 (0 min) - 80:20 (60 min)
- 30:70 (50 min, 10 min hold)

質量分析計条件

イオン化法 : ESI 法 (ポジティブモード)

キャビラリー電圧 : 1.2 kV

ソース温度 : 120 °C

脱溶媒ガス : N₂ ガス (800 L/hr, 450 °C)

コリジョン電圧 : 20~40 V

2.2.4 NMR

2.2.4.1 分析試料調製

試料約 10 mg に重水 0.75 mL 及び炭酸水素ナトリウム約 20 mg を加えて溶解させた後、重クロロホルム 1.5 mL を加えて重水—重クロロホルムで液液抽出を行った。重クロロホルム相を分取し、無水硫酸ナトリウムで脱水したものを分析試料とした。

2.2.4.2 分析装置

核磁気共鳴装置 ASCEND 500 / AVANCE III HD500 OneBay (Bruker BioSpin 社製)

2.2.4.3 測定条件

¹H, ¹³C, DEPT 90°, DEPT 135°, COSY, HSQC, H2BC 及び HMBC スペクトルを測定し、¹H-NMR 及び ¹³C-NMR スペクトルについて帰属を行った。

3. 結果及び考察

3.1 FT-IR

赤外吸収スペクトルを Fig. 2 に示す。今回測定した試料は塩酸塩のため、 $2800\sim2500\text{ cm}^{-1}$ のプロードな吸収が観測され、また 1676 cm^{-1} に $\text{C}=\text{O}$ 伸縮振動に由来する吸収、 1133 cm^{-1} に $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ 逆対称伸縮振動に由来する吸収も観測された。

3.2 GC-MS

EI-MS スペクトルを Fig. 3 に示す。13.6 分のピークのマススペクトルは、質量電荷比（以下、 m/z と略記）45, 77, 91, 105 及び 261 のフラグメントイオンが観測され、そのフラグメントパターンは Fig. 4 となる。

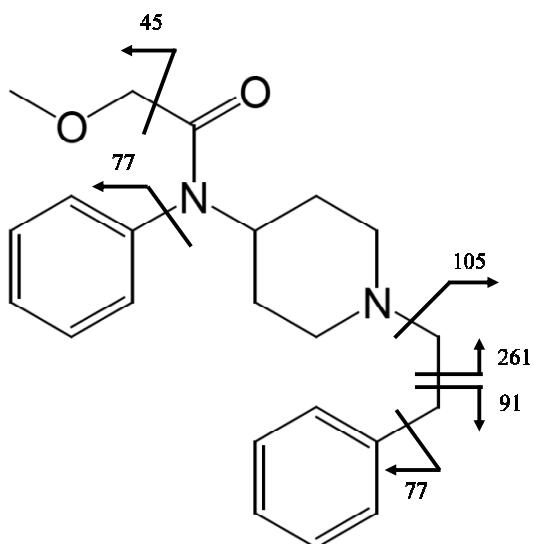


Fig. 4 Fragment patterns of Methoxyacetylentanyl

3.3 LC-PDA-MS

UV スペクトル及び MS スペクトルを Fig. 5 に示す。低コリジョンエネルギー mode で測定した MS スペクトルは、メトキシアセチルフェンタニルのプロトン (H^+) 付加体の質量に相当する m/z 353 が観測された。

また高コリジョンエネルギー mode で測定した MS スペクトルは、 m/z 105, 188, 353 等のフラグメントイオンが観測された。

3.4 NMR

$^1\text{H-NMR}$ スペクトルを Fig. 6 に、 $^{13}\text{C-NMR}$ スペクトルを Fig. 7 に、 $^1\text{H-NMR}$ 及び $^{13}\text{C-NMR}$ の各シグナルの帰属結果及び化学シフト値を Table 1 にそれぞれ示す。解析の結果、メトキシアセチルフェンタニルの構造に矛盾しないスペクトルが得られた。

メトキシアセチルフェンタニルは環状化合物であるピペリジンの構造を有する。ピペリジン環を構成する 2", 3", 5" 及び 6" の各メチレン水素は、同じ炭素に結合しているが対称要素がなく、化学シフト的に等価ではないため異なる位置に検出されている。またメトキシアセチルフェンタニルはベンゼン環を 2 つ有する構造であるが、うち 1 つはアミド中の窒素に結合しているため、その影響により大きく低 ppm 側にシフトしている。

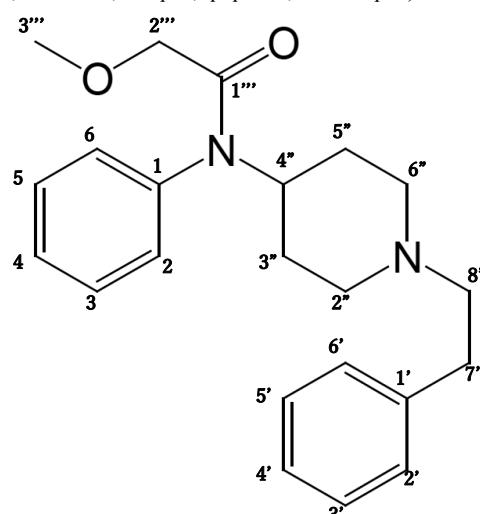
4. 要 約

メトキシアセチルフェンタニルは、新種の危険ドラッグの一つであり、フェンタニル系薬物の一つである。本研究では、分析依頼品を FT-IR, GC-MS, LC-PDA-MS 及び NMR により測定し、メトキシアセチルフェンタニルとして同定した。

Table 1 Chemical Shift of Methoxyacetylentanyl

position	^{13}C / ppm	^1H / ppm		J_{HH} / Hz
1	137.1	—		
2, 6	130.5	7.084	m	
3, 5	129.6	7.383	m	
4	129.0	7.383	m	
1'	140.3	—		
2', 6'	128.8	7.128	m	
3', 5'	128.5	7.235	m	
4'	126.2	7.160	m	
7	34.0	2.703	m	
8	60.6	2.516	m	
2", 6"	30.5	2.153, 2.975	m	
3", 5"	53.1	1.421, 1.802	qd	12.0, 4.0
4"	52.5	4.661	tt	12.0, 4.0
1'''	168.8	—		
2'''	71.2	3.598	s	
3'''	59.3	3.298	s	

(s: singlet, d: doublet, t: triplet, q: quartet, m: multiplet)



文 献

- 1) 金森達之, 岩田裕子, 遠川健治, 桑山健次, 山室匡史, 瀬川尋貴, 井上博之: 法科学技術, 21(2), 139 (2016).

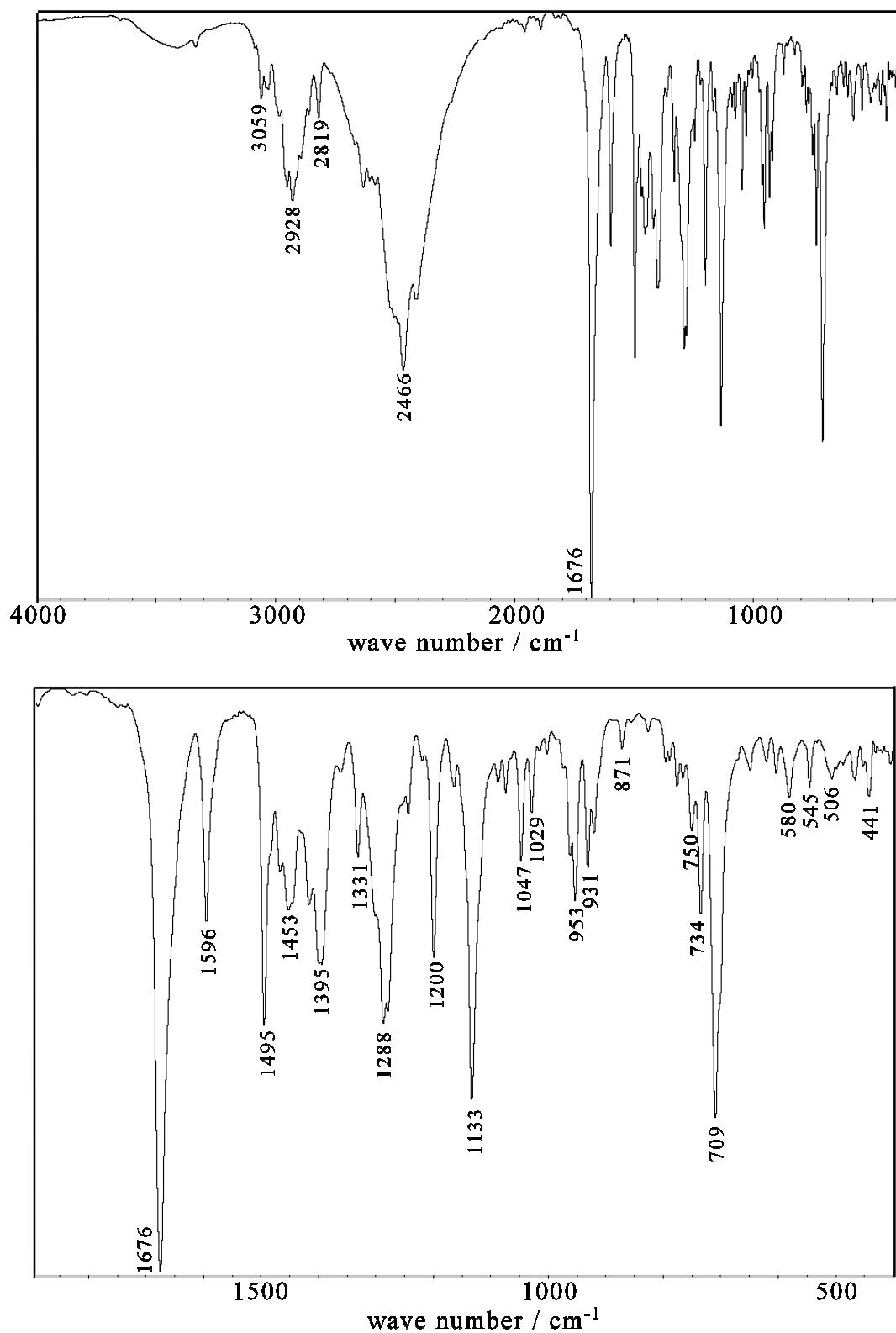


Fig. 2 IR spectra of Methoxyacetylfentanyl hydrochloride

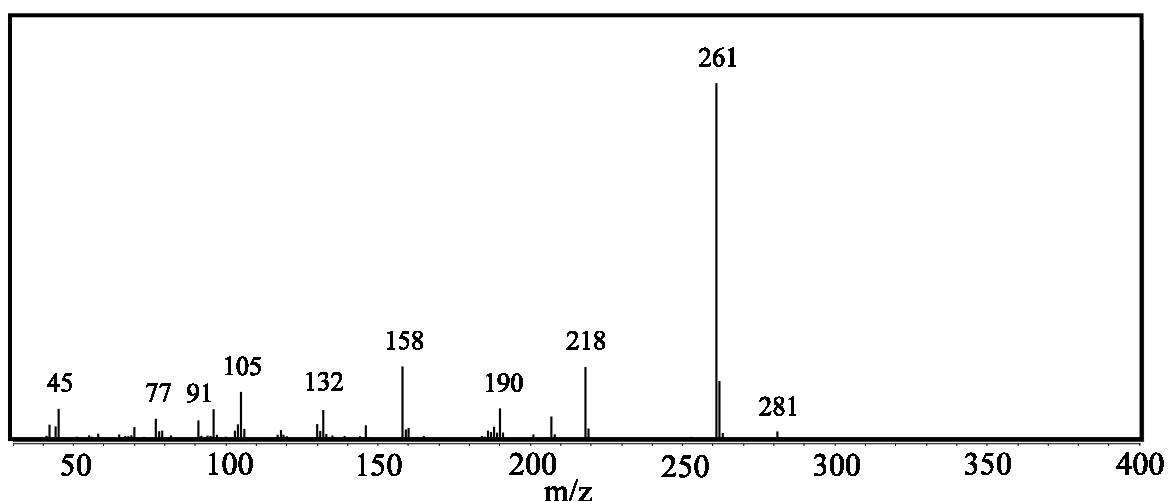


Fig. 3 EI-MS spectrum of Methoxyacetylentanyl

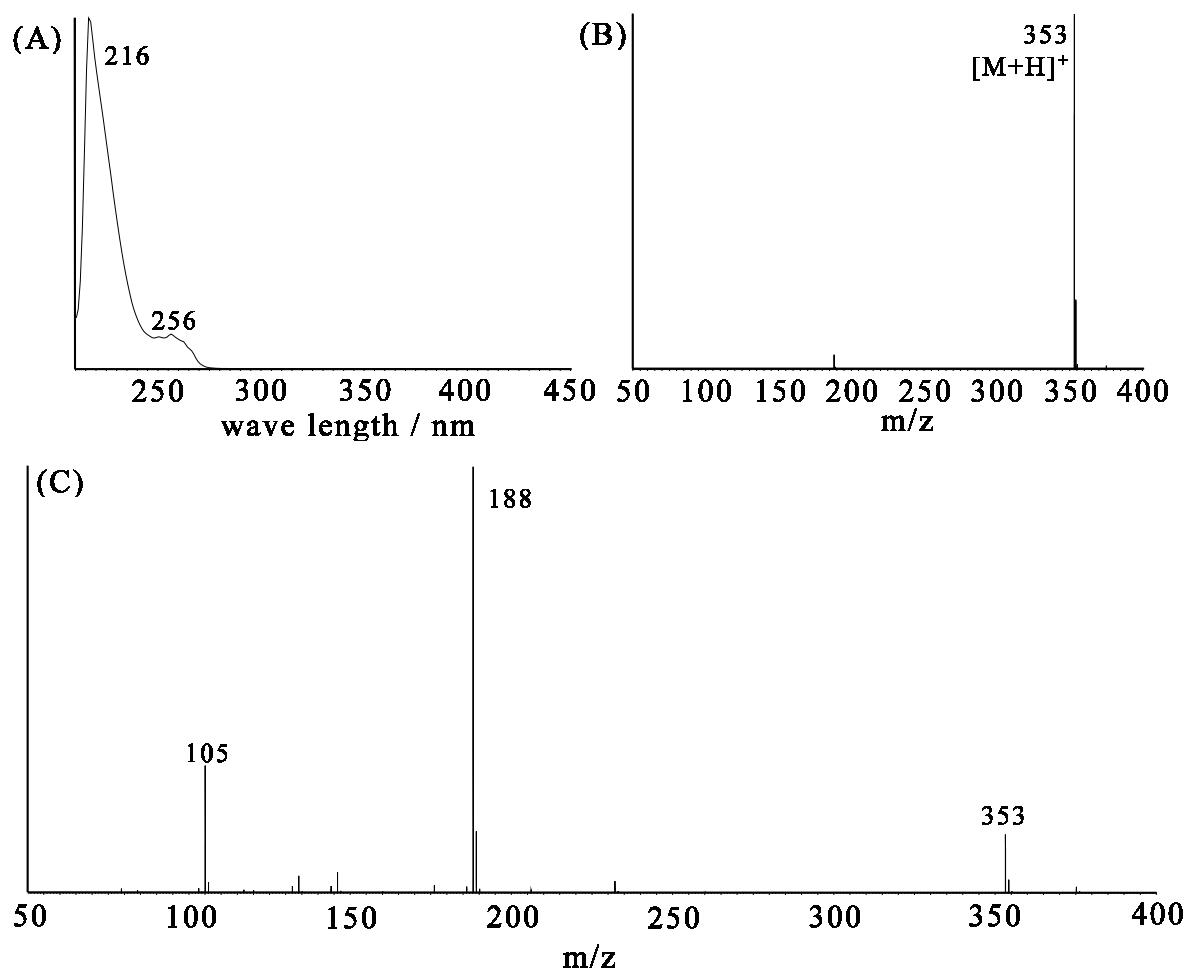
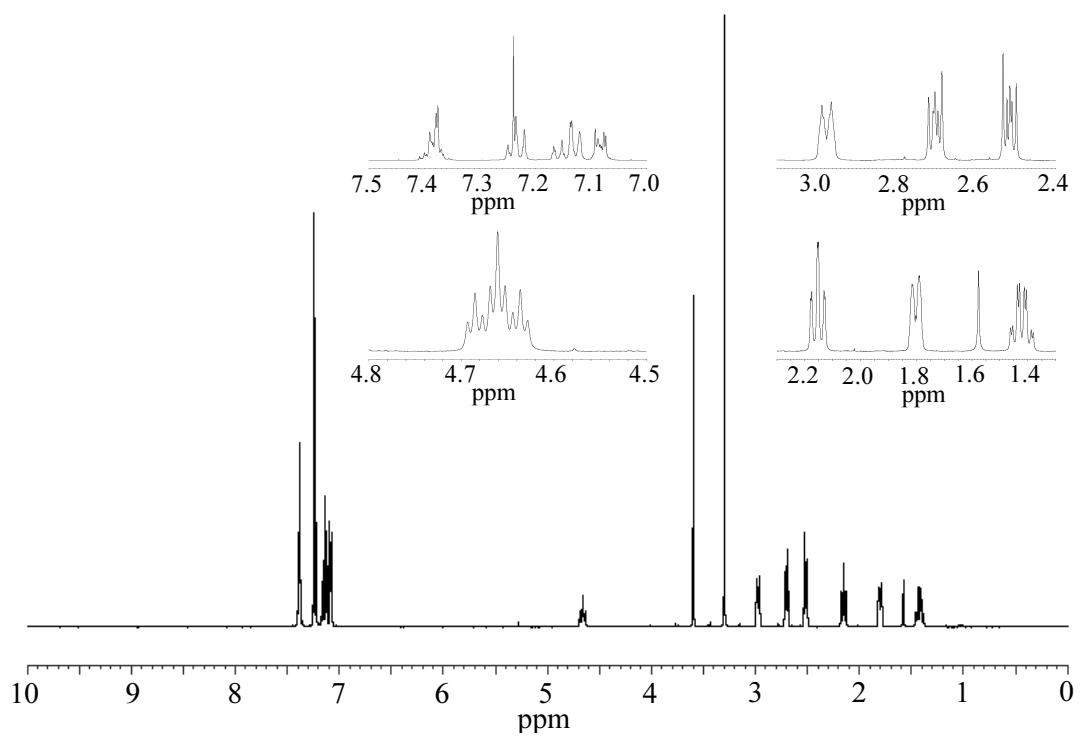
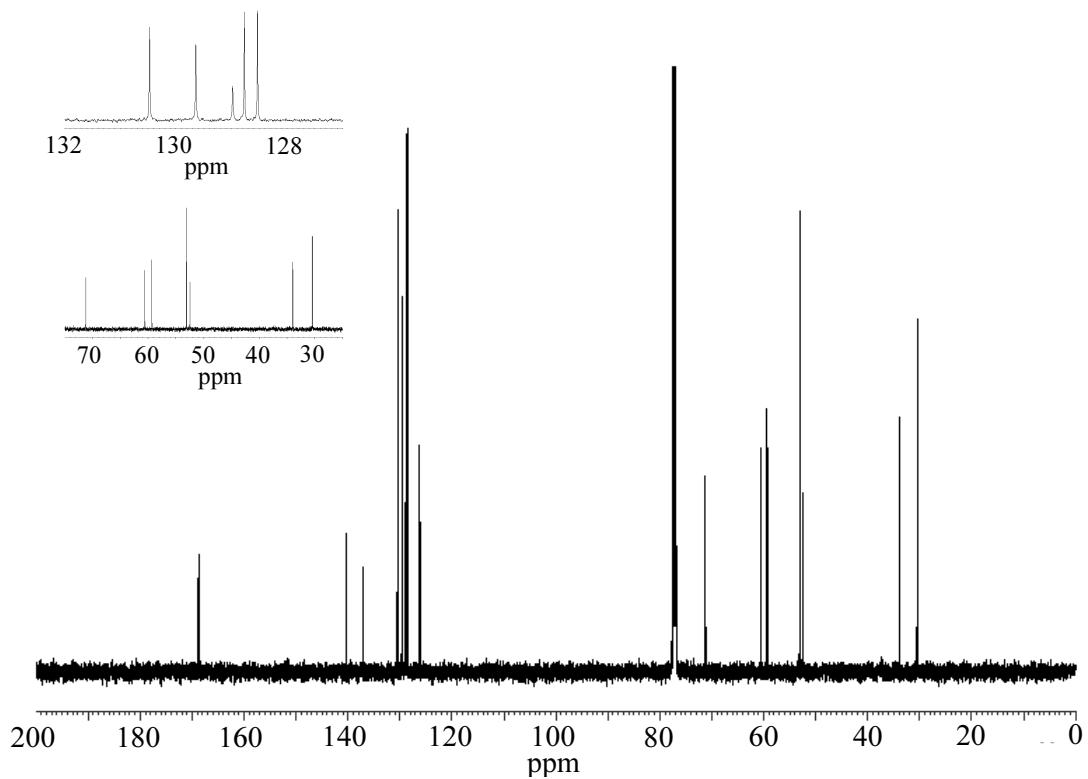


Fig. 5 LC-PDA-MS measurement result of Methoxyacetylentanyl: (a) UV spectrum, (b) MS spectrum (Low Collision Energy Mode) and (c) MS spectrum (High Collision Energy Mode)

Fig. 6 ¹H-NMR spectrum of MethoxyacetylentanylFig. 7 ¹³C-NMR spectrum of Methoxyacetylentanyl